

UNIVERSITÉ DE GENÈVE
Clinique de Pédiatrie

FACULTÉ DE MÉDECINE
Professeur Pierre Gautier

Directeur de thèse: Dr R. Martin Du Pan, P.-D.

Etude de l'action des antihistaminiques de synthèse dans le traitement des gastro-entérites infantiles

THÈSE

présentée à la Faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur en médecine

par

Harold Arthur PIKE
de New York (USA)

Thèse N° 2339

Editions Médecine et Hygiène
GENÈVE
1956

UNIVERSITÉ DE GENÈVE
Clinique de Pédiatrie

FACULTÉ DE MÉDECINE
Professeur Pierre Gautier

Directeur de thèse : Dr R. Martin Du Pan, P.-D.

Etude de l'action des antihistaminiques de synthèse dans le traitement des gastro-entérites infantiles

THÈSE

présentée à la Faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur en médecine

par

Harold Arthur PIKE
de New York (USA)

Thèse N° 2339

Editions Médecine et Hygiène
GENÈVE
1956



*La Faculté de médecine, sur le préavis de Monsieur le professeur
P. Gautier, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre
par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.*

Genève, le 12 décembre 1955.

Le doyen :

Fernand CHATILLON

THÈSE N° 2339

Que Monsieur le Professeur Pierre Gautier qui nous enseigna la Pédiatrie à l'Université de Genève veuille bien trouver ici l'expression de notre respectueuse reconnaissance.

Nous exprimons aussi notre vive gratitude à Monsieur le Docteur Martin-Du-Pan, privat-docent de Pédiatrie, qui nous a proposé le sujet de cette thèse et nous dispensa ses conseils tout au long de notre travail, ainsi qu'au Professeur Jean-Aimé Baumann, dont l'expérience nous a guidés lors de l'expérimentation sur les animaux, pour laquelle il mit obligeamment son laboratoire à notre disposition.

Nous remercions aussi les docteurs Neiger et Jeanneret, ainsi que Monsieur Chauffat, pour leur aide précieuse.

A MA CHÈRE FEMME,

A MES PARENTS,

en témoignage de vive affection.

INTRODUCTION

L'heureuse hypothèse de l'intervention de l'histamine dans la production de certains symptômes (douleurs gastriques et diarrhée) de la gastro-entérite infantile, et les essais thérapeutiques efficaces auxquels elle conduisit médecins et pédiatres en Angleterre, en France et à Genève en particulier; les résultats fournis par le dosage de l'histamine dans les selles ainsi que les expériences déjà entreprises en Italie et projetées à Genève aussi, pour mettre en évidence l'action des antihistaminiques de synthèse sur l'intestin de cobaye soumis à l'action d'un purgatif drastique, nous ont incités à poursuivre ces dernières pour notre part et à résumer ici l'état de cette question d'intérêt pratique pour le pédiatre.

Tel est le but que nous nous sommes proposé en entreprenant ce travail de recherches.

Rappelons donc tout d'abord succinctement l'essentiel de nos connaissances sur l'histamine et le rôle qu'elle a dans le déclenchement des diverses manifestations de l'anaphylaxie et de l'allergie, nous ferons ensuite l'historique de la découverte des antihistaminiques de synthèse dont nous indiquerons la pharmacologie, puis nous étudierons le rôle éventuel de l'histamine dans la pathogénie de divers syndromes gastro-intestinaux et l'application possible des antihistaminiques de synthèse à cette partie de la thérapeutique.

Relatant ensuite les expériences déjà faites ou projetées pour mettre en évidence l'action inhibitrice des antihistaminiques sur l'intestin de cobaye soumis à celle d'un purgatif drastique, nous donnerons enfin le résultat de nos propres recherches sur ce point, espérant par là attirer l'attention des pédiatres sur le bénéfice qu'ils peuvent escompter de l'emploi de ces nouveaux médicaments dans le traitement souvent difficile des gastro-entérites du nourrisson et de l'enfant.

L'HISTAMINE

Les antihistaminiques étant " des substances dont la caractéristique est de s'opposer spécifiquement aux effets de l'intoxication par l'histamine " (Pierre Viaud (1), nous nous proposons d'étudier tout d'abord cette substance. (I).

Préparée synthétiquement pour la première fois par Windaus et Vogt, en 1907, l'histamine fut isolée de l'ergot de seigle par Dale et Barger en 1910.

Chimiquement, c'est une base : le β -imidazol éthylamine. Présente dans la plupart des tissus et organes des vertébrés, elle s'y trouve à des concentrations spécifiques pour chaque espèce, ainsi que dans le sang.

Elle peut être d'origine exogène, alimentaire. Certains aliments histaminophores contiennent de l'histamine produite par fermentation microbienne dans l'aliment (viandes faisandées, pâté), d'autres aliments histaminogènes contiennent de l'histidine pouvant être transformée en histamine par décarboxylation (perte du groupement COO), sous l'influence de divers agents microbiens du tube digestif (viande, poisson, mollusques, fromage).

Elle peut aussi être d'origine endogène, par libération cellulaire sous l'effet d'une diastase : l'histidine-décarboxylase, abondante dans certains organes (poumon, foie, muqueuse intestinale) et dans certaines cellules (éosinophiles, polynucléaires, plaquettes sanguines). Elle est libérée lors de la contraction musculaire.

Le sang humain en contient 30 - 40 γ /l., cette quantité résultant d'une balance entre l'apport externe alimentaire et celui que produit la libération cellulaire d'une part, la destruction (histaminase), les antagonistes (adrénaline), l'inactivation (foie ou l'acétylation) et l'élimination par les reins sous forme d'imidazols et de dérivés acétylés.

(I) Les renseignements que nous avons réunis sont tous extraits du rapport au XXVI^e Congrès de Médecine de Paris, 16 - 18 octobre 1947, Jacques Decourt et Jean-Louis Parrot (2).

Elle aurait un rôle modérateur hormonal dans la vie cellulaire (Pierre Viaud (1)).

Poison violent, elle n'est toutefois pas toxique par voie buccale, car elle est alors inactivée physiologiquement par une enzyme dans le tube digestif, l'histaminase, mise en évidence par Best, Mc Henry, dans les poumons, le foie, la muqueuse intestinale et le rein.

L'action pharmacodynamique de l'histamine a été étudiée par Ackermann et Kutscher, en 1911.

Elle produit :

1) Un effet toxique général, la dose léthale variant avec l'espèce. Celle-ci est de 1/2 mgr. par kg, pour le cobaye, de 3 mgr. par kg, pour le lapin.

2) Une vaso-dilatation capillaire splanchnique et cutanée et une augmentation de la perméabilité de leur paroi, s'accompagnant d'hypotension et pouvant aller jusqu'à l'exsudation et à l'hémorragie. Elle est aussi à l'origine de la triade de Lewis (rougeur, oedème, papule), en injection sous-cutanée (1/40 cm³ à 1/100.000). En outre, l'augmentation du liquide interstitiel s'accompagne d'une augmentation de la concentration et de polyglobulie relative.

3) Une contraction des fibres musculaires lisses (des bronches, de l'intestin, de l'utérus, des artérioles et des veines).

4) Une exagération de toutes les sécrétions (gastrique riche en HCl et en pepsine), sécrétions internes médullo-surrénale et du lobe postérieur de l'hypophyse entre autres, sauf des sécrétions sudorale et lactée.

Toutes ces actions ne sont pas entravées par l'administration préalable d'atropine.

5) Une augmentation de la concentration du sang, des protéines, des globules rouges, des plaquettes, un abaissement du rapport sérum-albumine/sérum-globuline, de la leucopénie, de l'éosinophilie, de l'hyperglycémie, une baisse du Cl globulaire et plasmatique, une baisse du cholestérol, une diminution du Ph.

En outre, l'intoxication expérimentale massive par l'histamine produit un choc hypotensif et la mort par asphyxie due au spasme des muscles bronchiques.

Ce tableau ressemble aux accidents du choc anaphylactique ou allergique (J.L. Parrot (2), tels que les ont décrits Dale et Laidlaw, en 1910.

L'allergie humaine est caractérisée par une hypersensibi-

lité innée : idiosyncrasie héréditaire, ou acquise : sensibilisation anaphylactique, par des troubles humoraux ou d'un organe effecteur.

La première injection sensibilisante de l'antigène ne produit elle-même aucun trouble et ne fait que sensibiliser le sujet spécifiquement à une injection du même antigène : injection déchaînante. L'injection sensibilisante de l'antigène suscite de l'organisme la formation d'un anticorps. La réinjection du même allergène suscite alors un conflit antigène-anticorps qui active une enzyme protéolytique libérant de l'histamine ou une substance voisine (substance H de Lewis), de sa combinaison protidique cellulaire (Rochat et Silva). L'histamine ainsi libérée déclenche soit une réaction générale, par allergie humorale, si l'anticorps est répandu dans le sang, c'est le choc anaphylactique caractérisé par

l'effondrement tensionnel,
le bronchospasme,
l'hémoconcentration,
un accroissement du taux de l'histamine
des humeurs,
de la leucopénie, de l'hyperplaquettose,
de l'hyperglycémie,

syndrome d'apparition brusque et rapide, d'allure paroxystique, de courte durée(déclenché quelques minutes après l'ingestion d'aliment, il ne dure que quelques heures et disparaît sans laisser de traces). Il y a une hérédité de terrain, l'intradermo-et la cuti-réaction sont positives.

Soit un choc allergique, ayant les mêmes symptômes fondamentaux, mais des localisation diverses dues à l'organe contenant l'anticorps et où se libère l'histamine : réactions d'organes dues à l'allergie tissulaire. L'anticorps est alors fixé sur le tissu; il n'y a pas la même brutalité d'apparition, les symptômes sont durables si les agressions sont fréquemment répétées. Il n'y pas en ce cas de terrain héréditaire; l'antigène n'est pas protéique mais peut être un alcaloïde, un cristalloïde, un lipide (Valléry-Radot). La cuti- et l'intradermoréaction sont négatives.

Selon l'organe, les symptômes sont le rhume des foins (au niveau des muqueuses des voies respiratoires supérieures), l'asthme, l'urticaire, le prurit, l'eczéma (au niveau du derme), l'oedème de Quincke, etc.

L'allergène, de nature diverse peut être une substance alimentaire (fraises, crustacés, oeufs, etc.)

animale (poils de fourrure),
végétale : pollens,
un facteur physique : froid

une substance chimique : teinture, médicament, etc.

Tous les symptômes du choc anaphylactique ou de l'allergie sont imputables à l'histamine ou à la substance H de Lewis et principalement à la vaso-dilatation et à l'augmentation de la perméabilité capillaire (Halpern (3)).

LES ANTIHISTAMINIQUES

Il va sans dire que la médecine a essayé par tous les moyens de lutter contre l'allergie. Elle employa successivement:

1) La désensibilisation non spécifique par les peptones, les sels de calcium, l'hyposulfite de magnésium, l'histamine à doses subintrantes, l'autohémothérapie;

2) La désensibilisation spécifique par détermination préalable de l'antigène (régime éliminatoire, jeûne absolu, puis reprise progressive de l'alimentation, chaque nouvel aliment introduit seul pendant deux jours), puis injection désensibilisante à doses infinitésimales;

3) La suppression de l'histamine en excès dans l'organisme (diastase histaminolytique du tube digestif inactivant l'histamine introduite per os : Torantyl Bayer);

4) Les antagonistes non spécifiques de l'histamine (adrénaline, éphédrine, atropine);

5) Enfin, les antihistaminiques de synthèse. (I)

Daniel Bovet, chef de laboratoire dans le service de Fournieu, à l'Institut Pasteur, fut le premier à mettre en évidence l'activité antihistaminique de certains corps : s'appuyant sur le fait que l'intoxication par l'histamine comme le choc anaphylactique, provoque un dérèglement général du système neuro-végétatif, il étudia les sympathicolytiques dénués d'action antihistaminique spécifique, puis des corps voisins (éthers d'amino-alcools) et découvrit le 929 F qui, à la dose de 20 mgr./kg, est capable de protéger le cobaye contre 5 doses mortelles d'histamine.

Bovet et Staube, en 1939, découvrirent encore le 1571 F qui protège le cobaye contre 10 doses mortelles d'histamine,

(I) Nous avons puisé pour ce chapitre dans les articles de Pierre Viaud (1) pour l'historique des recherches, ainsi que des diverses thérapeutiques, Bickel (4) pour leur pharmacodynamie, Perrault, M. et Vignalon, J., pour leur mécanisme d'action (5).

mais la dose mortelle n'étant que 5 fois plus élevée que la dose active, il est sans utilisation thérapeutique.

C'est dans les laboratoires de l'usine Rhône-Poulenc, en 1940, que l'étude des antihistaminiques fut reprise et que furent successivement préparés par Halpern :

L'Antergan : 2339 R.P. (chlorhydrate de diméthylamino-éthylbenzyl-diméthyl); le Néo-Antergan : 2.786 R.P. : p-méthoxybenzyl-diméthyl amino-éthyl-aminopyridine; le 3.277 R.P. ou Phénergan (diméthyl-amino-propyl thiodiphénylamine) qui est aussi le plus puissant, 20 mgr./kg de cobaye lui permettant de supporter 1500 doses mortelles d'histamine.

En Suisse, Ciba sortit la Pyribenzamine et l'Antistine, en Amérique, Park-Davis le Bénadryl (diphénylcarbinol).

Les substances expérimentées sont testées par leur pouvoir antitoxique, comme on vient de le dire : dose standard de la substance (20 mgr./kg en injection sous-cutanée). On recherche alors la quantité minima d'histamine nécessaire à tuer l'animal, soit le nombre de doses mortelles d'histamine contre lesquelles la substance, à la dose de 20 mgr./kg protège le cobaye. On peut aussi rechercher la quantité de substance nécessaire à protéger le cobaye (injectée 1/4 heure avant), contre le bronchospasme mortel déterminé par un aérosol d'une solution d'histamine à 10 %/l. On peut enfin étudier encore l'antagonisme de la substance vis-à-vis du spasme provoqué par l'histamine sur l'intestin isolé de cobaye ou de lapin.

La pharmacodynamie des antihistaminiques de synthèse consiste donc, comme nous venons de le voir, à provoquer :

- 1) le relâchement de la contraction de l'intestin isolé de cobaye ou de la corne utérine immergés dans une solution d'histamine;
- 2) la protection contre la dyspnée due au bronchospasme d'un cobaye placé dans une chambre remplie d'aérosol d'histamine;
- 3) la suppression de la chute tensionnelle par injection d'histamine;
- 4) la protection du cobaye ou du lapin contre 20 - 1500 doses mortelles d'histamine, suivant quel antihistaminique.

Les antihistaminiques exercent, en outre, une action anti-anaphylactique parallèle à leur action antihistaminique : leur administration préventive 20 minutes avant l'injection déchainante, protège le cobaye vis-à-vis du choc anaphylactique expérimental.

Chez l'homme, les antihistaminiques combattent la conges-

tion du visage, les céphalées, la tachycardie, la chute tensionnelle qui accompagnent l'injection d'histamine.

Ils suppriment, en outre, ou atténuent la réaction cutanée ou triade de Lewis, à l'injection intradermique d'histamine, dépriment l'activité sécrétoire de l'estomac (Khayyal, M., Koskowsky, N. et Metawi, M. (6), contrairement à l'avis de Halpern qui affirmait, en 1947 (7), l'inefficacité paradoxale des antihistaminiques sur la sécrétion gastrique, comparée à l'énorme pouvoir antitoxique vis-à-vis de l'histamine, phénomène à qui il rapportait la mort par perforation gastrique d'animaux ayant reçu une forte dose d'histamine sans périr immédiatement. Ils dépriment parallèlement l'activité sécrétoire de l'intestin comme Koskowsky et M. Mahfouz d'Alexandrie (8) le prouvèrent sur le chien dont les antihistaminiques retardent le début de la sécrétion de l' à 13' en diminuant en outre le volume de 4 à 8 fois.

Les antihistaminiques diminuent par ailleurs la perméabilité vasculaire mesurée par l'épreuve de la fluorescéine (Mc Gavack) que l'histamine augmente au contraire.

Elle entraîne, en outre, quelques effets accessoires, tels que mydriase, abaissement de la tension artérielle, somnolence centrale souvent gênante chez l'adulte contre laquelle l'administration d'ortédrine, par exemple, peut lutter, lorsque le travail le rend nécessaire, et une anesthésie locale supérieure même à celle de la novocaïne et qui peut contribuer à l'effet thérapeutique, entre autres sur les douleurs gastriques, vraisemblablement.

Quant au mécanisme d'action des antihistaminiques de synthèse, ils n'influent ni la réserve d'histamine, ni la libération brusque, excessive de cette substance; ils ne détruisent ni ne neutralisent l'histamine en excès (ils augmentent même au contraire l'histaminémie); ils n'exercent pas non plus d'effet antagoniste de l'histamine comme c'est le cas de l'adrénaline par exemple, ni n'entraînent aucune accoutumance à l'histamine. Les antihistaminiques n'exercent qu'un effet de présence, actuel, transitoire, symptomatique, par modification momentanée des organes effecteurs, par compétition, blocage des cellules, en prenant la place de l'histamine, grâce à une formule chimique voisine, ou en déplaçant celle-ci (Bucher (9)).

C'est pourquoi ils doivent agir préventivement et à doses répétées, fractionnées et administrées ou plutôt renouvelées toutes les 3 - 4 heures, vu leur élimination rapide.

Indications thérapeutiques : (Bickel, G. (4)).

Nous ne ferons ici que citer sans commentaire les diverses manifestations locales de l'allergie dans lesquelles les antihis-

taminiques de synthèse ont pu être essayés ou employés avec succès :

au niveau de la peau : dermographisme, urticaire, prurit, maladie du sérum, hypersensibilité au froid;

au niveau des muqueuses respiratoires supérieures : rhinite vaso-motrice et rhume des foins;

au niveau du système nerveux central : vertige de Meinière et migraine surtout d'origine hépto-biliaire;

pour ne nous arrêter plus longuement que sur les affections de nature éventuellement allergique du tube digestif qui concernent plus particulièrement notre travail actuel; entre autres, les gastrites et les entérites avec diarrhée.

En 1939 déjà, Loeper considérait comme un syndrome histaminique un syndrome douloureux gastrique consistant en brûlures accompagnées de diarrhée de fermentation et parfois d'autres manifestations de nature allergique telles qu'urticaire, eczéma, migraine guéris par un traitement intestinal. La pathogénie en peut être trouvée dans une acidité du milieu intestinal due à la pullulation microbienne permettant la décarboxylation des acides aminés et leur transformation en base aminée correspondante, entre autres l'histidine en histamine (R. Delacroix (10). Loeper et Lesur enregistraient en outre dans les selles un énorme taux d'imidazols : 70 - 100 mgr. ‰ qu'ils supposaient devoir passer dans l'organisme par altération de la paroi intestinale. Dans le sang ils constataient aussi 3,5 mgr. d'histamine (n= 0,04-0,06 mgr.) et 7 - 9 mgr. de tyramine (n= 3 mgr.). C'est évidemment le même syndrome identifié dans la suite par Pierre Bernay et André Houver, en 1950 (11) qu'ils décrivent comme un syndrome douloureux épigastrique à type de brûlures tardives, sans périodicité, lié à la présence d'une diarrhée de fermentation et disparaissant avec elle. Ils l'attribuent aussi à la production d'histamine en milieu intestinal acide et obtiennent la guérison par la suppression des farineux et le traitement de la diarrhée acide. Les antihistaminiques sont efficaces.

Rachet en 1943 (12) décrit une gastrite oedémateuse avec brûlures et pyrosis, coexistant avec de l'urticaire, de la congestion de la face, d'origine évidemment allergique et jugulée par l'Antergan (2.339 R.P.) Les auteurs font la preuve de la nature allergique du syndrome en le déclenchant par l'injection d'histamine. Ch. Debray, en 1945-47 (13) fait une communication concernant deux cas de gastrite mammelonnée et de gastrite oedémateuse, qui semblent rentrer dans le même cadre nosologique. En 1946, c'est R. Chevalier et François Moutier (14) qui décrivent une gastrite de type dyspeptique avec brûlures précoces, les crises étant manifestement en rapport avec l'ingestion d'aliments considérés comme antigènes (fraises, chocolat, poisson, oeufs). Elle s'accompagne souvent d'amaigrissement, d'urticaire et même d'oedème de Quincke. L'examen endoscopique et l'histologie patho-

logique révèlent un oedème de la muqueuse gastrique siégeant à la face postérieure et à la petite courbure, les gros plis boursoufflés, rouge cerise, translucides allant jusqu'à réaliser un gonflement pseudo-tumoral de la petite courbure avec spasme cardiaque. L'autre est en outre rétréci par la succulence de la muqueuse. On constate dans les cas plus avancés, des lésions érosives et de la transsudation hémorragique.

Hansen, en 1941 déjà avait assimilé la gastrite allergique à un oedème de Quincke de la muqueuse gastrique, opinion que justifient les faits.

En 1942, Halpern (15) attribue l'action des antihistaminiques de synthèse en thérapeutique humaine principalement à leur action sur la perméabilité capillaire, ceux-ci n'influant guère la perméabilité capillaire lorsqu'elle est normale, mais ramenant par contre celle qui est augmentée par l'histamine à la normale, par l'action élective sur les fibres musculaires lisses des sphincters précapillaires réglant la pression. Une étude quantitative de la perméabilité des capillaires a pu être effectuée et qui met en évidence que les antihistaminiques de synthèse s'opposent au passage de la fluorescéine dans la chambre antérieure de l'oeil. C'est précisément à cette action sur la perméabilité capillaire que Cattan, Frumusan, Brule et Cousin, en 1949 (16) attribuent l'amélioration dans 50 % des cas des gastrites par le 3.277 R.P. Il s'agissait surtout de gastrites chroniques non allergiques avec oedème constaté gastroskopiquement. Les auteurs invoquent par ailleurs l'action anesthésiante du médicament administré per os. Mais, c'est certainement à l'action sur la perméabilité capillaire qu'il faut attribuer la disparition spectaculaire de l'oedème dont la gastroscopie constate la disparition.

Girard, Pellerat et Fraisse, en 1950 (17) attribuent entièrement à l'action anesthésiante du médicament l'action bénéfique des antihistaminiques sur le syndrome dyspeptique souvent de nature allergique de la gastrite chronique.

Bickel, dans la communication qu'il fit au XXVI^e Congrès de Médecine, à Paris, les 16 - 18 octobre 1947 (18), notait déjà l'action des antihistaminiques de synthèse sur certaines dyspepsies aiguës récidivantes ainsi que sur certaines gastro-entérites accompagnées de crises biliaires, de vomissements et de diarrhées paroxystiques avec véritables crises abdominales aiguës accompagnées de météorisme et de vomissements (Cooke). Il rappelait, à cette occasion, la sensibilité de la muqueuse digestive à divers allergènes (Schultz-Dale); celle-ci réagit alors par un oedème équivalent de l'urticaire cutané, mis en évidence par gastroscopie et soupçonné au niveau de l'intestin et du côlon, accompagné d'hypersécrétion (Loveless), d'hyperpéristaltisme et de spasmes (Eyerman, Rour et Fries), parfois d'oedème de Quincke, comme nous l'avons déjà noté.

Il rappelait aussi, à propos de l'ulcus gastrique que si Code avait pu produire un ulcus expérimental par l'histamine et

réalisé chez le chien l'ulcus par ingestion quotidienne de cinco-phène, avec suffusionssanguines de la muqueuse gastrique du type histaminique, l'ulcus n'était pas certainement de nature allergique. Cependant, l'histamine à faible dose excite incontestablement la sécrétion gastrique, comme l'ont récemment prouvé Kayyal, M., Koskowsky, M. et Metavi, sur le pigeon (sous presse). J.L. Parrot, Ch. Debray, G. Richet (19) constatent en 1943, une hyperhistaminémie massive : 1500 mgr./l. sang lors des crises ulcéreuses et une atténuation des signes fonctionnels des poussées ulcéreuses par les antihistaminiques de synthèse, également constatée par Chiray, Debray, Parrot, Richet et Pons (20).

En 1952, enfin, Jean Duhamel (20) présentait, chez Masson, 25 cas de gastrites avec douleurs épigastriques du type brûlures, crampes ou lourdeur précoces ou tardives, accompagnées dans un tiers des cas de vomissements et parfois d'amaigrissement. L'endoscopie gastrique révélait dans 23 cas sur 25 un oedème, de la congestion, de l'hyperhémie, des érosions et même des ulcérations. Les lésions histopathologiques consistaient en vaso-dilatation, oedème, stase, foyers inflammatoires, thromboses, témoignant d'une altération de la perméabilité capillaire. 10 cas avaient présenté dans leurs antécédents ou présentaient alors un ulcus, 5 cas seulement des manifestations allergiques. Or, les antihistaminiques de synthèse administrés per os ou par voie parentérale eurent en peu de temps raison du syndrome. L'auteur invoque leur action sur la perméabilité capillaire mise en évidence par Halpern, mais aussi l'action anesthésique lors d'action immédiate, par contact avec la muqueuse gastrique, enfin, l'action neurogène spasmodytique et sédatrice, lors de syndrome solaire et colitique.

L'auteur réussit enfin à inhiber par les antihistaminiques le phénomène d'Artus qu'il réalisa au niveau de la muqueuse gastrique du cobaye ayant reçu des anticorps de lapin et consistant en foyers hémorragiques, congestions, foyers inflammatoires, (polynucléaires neutrophiles, lymphocytes, macrophages). Benacerraf et Fischel, en 1949 (21) avaient pour leur part déjà inhibé le phénomène d'Artus du lapin par le 3.277 R.P.

Rappelons que celui-ci, étudié par Masson en 1921 (22) et en 1950 par Kabat et Benacerraf (23), consiste en oedème, stase, escarre et ulcération au niveau de la peau et s'obtient par des injections répétées de sérum de cheval à un lapin. C'est un phénomène manifestant l'anaphylaxie passive.

Si nous descendons au niveau de l'intestin, nous constatons que l'histamine joue aussi un rôle dans la pathogénie de certains symptômes, de la diarrhée en particulier.

Le Dr Federic Arguelles Teran (24) rappelle que Comby rapporte à la diathèse exsudative allergique les entérites de la seconde enfance avec selles muqueuses ou glaireuses qui atteignent des enfants souffrant par ailleurs d'herpès ou d'arthri-

tisme; Glanzman reconnaît aussi le rôle de l'allergie lors des gastro-entérites des nourrissons; Meyerhofer considère les diarrhées transitoires du nouveau-né comme une manifestation de la diathèse exsudative ou allergique; Vogt voit aussi en l'allergie la cause des douleurs abdominales avec flatulence et vomissements chez les nouveaux-nés; Para Clein considère que le 23 % des troubles gastro-intestinaux infantiles sont les premiers symptômes d'un état allergique, surtout la colite muqueuse riche en éosinophiles avec douleurs spastiques et diarrhée; Mc Gregor fait une place à côté de l'allergie, à l'auto-infection endogène ou dysbactérie.

Zahra C. Neumann (25), à Malte, en 1949, si elle fait sa part à l'infection dans les gastro-entérites du nourrisson, peut-être, comme l'affirment E. Moro (26) et J.W.S. Blacklock (27), par ascension des bactéries dans une région normalement stérile, attribue cependant à l'histamine, par l'intermédiaire d'une vasodilatation des plexus vasculaires et d'une augmentation de la perméabilité des capillaires, la diarrhée et la déshydratation dont souffrent les nourrissons. L'histamine serait massivement libérée par désintégration des protéines ingérées, sous l'effet de ferments bactériens. Les sulfamidés, s'ils détruisent les bactéries pathogènes qui fabriquent l'histamine, demeurent sans effet sur la fraction importante de ce corps déjà libérée dans l'organisme. Il convient donc, dans ce cas, de leur associer les antihistaminiques de synthèse, ce que l'auteur fit dans un grand nombre de cas, 40 exactement, avec d'excellents résultats, soit une amélioration rapide. L'antihistaminique employé fut le Benadryl, à la dose de 1 mgr. par mois d'âge administré toutes les 4 heures, puis toutes les 6 heures. Les phénomènes toxiques, les vomissements, la dyspnée, la prostration disparurent rapidement.

En 1952, Martin Du Pan (28) constata la guérison spectaculaire de son propre enfant âgé de 15 mois qui souffrait depuis 10 jours d'entéro-colite par excès alimentaire, malgré diète, antibiotiques et adsorbants. La guérison se produisit 24 heures après l'administration d'antihistaminiques de synthèse. Devant ce fait, il étudia alors l'action de ces médicaments sur 50 enfants de 3 mois à 5 ans souffrant de diarrhées de causes diverses. Il employa, à cet effet, 1 - 2 c. à c. d'éllixir de Pyribenzamine et 2 Antistinettes (= 0,005) chez les enfants de 1 à 5 ans. Il s'agissait de dyspepsies aiguës afébriles résistant à la diète, aux adsorbants, à l'Elonac, au Babeurre et à la Dextrine-maltose, de 12 gastro-entérites aiguës fébriles, de 10 dyspepsies subaiguës de plus de 15 jours, de 25 dyspepsies aiguës fébriles. L'auteur enregistra 31 guérisons en 12 heures à 3 jours, 5 améliorations passagères. 4 cas seulement furent traités sans bénéfice; il s'agissait alors de gastro-entérites fébriles. Le traitement fut toujours remarquablement bien supporté. Le dosage de l'histamine dans les selles ne montra que rarement une plus grande quantité d'histamine dans les selles d'enfants diarrhéiques que chez les enfants sains. Dans ces cas, celle-ci s'abaissa alors avec la guérison.

F. Arguelles Teran (29), en 1952, traite lui aussi avec succès par les antihistaminiques 4 cas de diarrhées monosymptomatiques ou associées à des manifestations allergiques ou à des catarrhes des voies respiratoires supérieures, sans grande pyrexie ni altération de l'état général.

A Varsovie, en 1953, A. Sokolowska-Dekowa et I. Malachowska et coll. (30) traitent à l'auroémocine et à l'antistine, avec des résultats supérieurs à ceux qu'ils obtinrent, dans les mêmes cas qui ne reçurent que des sulfamidés, 55 cas de diarrhée infectieuse aiguë. Ils obtiennent entre autres, un fort abaissement de la mortalité qui n'atteint pas 2 %. La colite qui était dans 86 % des cas à colibacilles disparut après 2 jours de traitement.

Etude expérimentale de l'action intestinale des antihistaminiques de synthèse :

Pour éclairer ces faits cliniques, rappelons l'expérience de W. Koskowski et M. Mahfouz d'Alexandrie (31) qui provoquent chez le chien, une abondante sécrétion de liquide intestinal riche en ferments (amylase et invertase), débutant 1' à 3' après l'injection d'histamine et durant 20'. L'Anthisan diminue celle-ci de 4 à 8 fois et la retarde de 1' à 13'.

Schutz-Dale avait, de son côté, inhibé par l'antistine la contraction de l'iléon de cobaye sensibilisé immergé dans du liquide de Ringer + antigène. Les antihistaminiques inhibent également l'action des purgatifs drastiques .

V. Ersparmer, A. Paolini (32) l'ont prouvé en 1948 :

La coloquinte à la dose de 25 mgr. d'extrait pour 100 gr. d'animal, provoque, chez le rat, une diarrhée profuse 3 - 4 h. après, par augmentation du péristaltisme et des sécrétions de l'intestin grêle. Six animaux sur 10 moururent entre la 6ème et la 15ème heure, et l'autopsie permit de constater une irritation de tout le tube digestif se traduisant par de l'hyperémie diffuse, une sécrétion de liquide hématique, des foyers hémorragiques et des ulcérations, phénomènes imputables pour une part, tout au moins, à la libération d'histamine.

L'injection préalable d'antistine en solution huileuse qui en prolonge l'action pendant toute la durée du séjour du purgatif dans l'intestin, retarde ou abolit l'action drastique de la coloquinte. 9 rats sur 10 moururent cependant dans la journée, et l'autopsie ne mit en évidence qu'une légère irritation du tube digestif, parfois même insignifiante. Par contre, l'antistine administrée après le drastique n'a pas d'action protectrice, preuve de son action sur la première phase irritative de vaso-dilatation capillaire et d'augmentation de leur perméabilité, non sur la deuxième phase évacuatrice par hyperémie vasculaire, hypersécrétion glandulaire et hyperkinésie motrice dues à un réflexe central par intermédiaire cholinergique. L'opium et les antispasmo-

diques agissent au contraire sur cette deuxième phase. Ceux-ci peuvent encore agir après l'administration du drastique, à n'importe quel moment et bloquer la diarrhée.

Jansa (33) a établi expérimentalement que la dose mortelle pour le rat est non pas de 30 mgr. comme l'affirmait Ersparmer, mais de 150 mgr. L'autopsie révèle alors une hyperémie diffuse de tout l'intestin, surtout de l'iléon, avant tout localisée au sommet des papilles. A la dose de 200 mgr., l'hyperémie est considérable et on constate des hémorragies pariétales massives sous-muqueuses. L'absorption, 1 heure avant, d'antistine, inhibe l'effet du purgatif, et l'autopsie ne constate alors qu'une légère hyperémie du côlon.

Jeanneret (34) a mis au point la méthode pour exécuter l'expérience à nouveau sur les rats avec dosage de l'histamine et examen histologique. L'examen macroscopique seul réalisé révéla une diarrhée avec contenu liquide de l'intestin, hyperémie intense et péristaltisme très augmenté.

Reprenant ce projet, nous avons à notre tour examiné l'effet inhibitoire de l'antistine sur l'action d'un purgatif drastique, chez le rat. Nous fîmes à une première série de trois rats une injection de $1/2 \text{ cm} - 1 \text{ cm} = 0,05$ antistine trois jours de suite, auxquels nous administrâmes, 1 heure après la troisième injection 1 cm^3 d'une solution de 200 mgr. de coloquinte, par sonde gastrique. Il ne se déclencha pas de diarrhée et l'autopsie des animaux montra une histopathologie normale de l'intestin. Trois autres rats qui ne reçurent qu'une injection de $0,5 \text{ cm}^3 = 0,05$ antistine, absorbèrent la même dose de coloquinte 1 heure après : le résultat fut identique dans les deux séries. Deux rats témoins à qui seul le purgatif drastique fut administré, manifestèrent une violente diarrhée et l'autopsie révéla chez ces derniers une forte hyperémie de la muqueuse intestinale et une hémorragie chez l'un d'eux, avec des contractions spastiques de l'intestin.

L'antistine, à la dose unique de 0,05 protège donc l'intestin du rat contre l'action d'un purgatif drastique, en l'occurrence 1 cm^3 de coloquinte, qui ne provoque alors aucune diarrhée ni hyperémie de la muqueuse ni contraction spastiques.

Dosage de l'histamine dans les selles :

L'histamine existe normalement dans les selles, à la quantité de 0-4 /cc., soit qu'elle provienne directement des aliments ingérés ou de la fermentation bactérienne de ceux-ci (Argona, Kaemerer, H., Munich 1926, Koessler, Hanke, Shepperd, 1928), entre autres par des entérocoques, lors de colites (Nanna Schwartz, E. Mellanby et Twort (35), soit qu'elle soit d'origine endogène, par libération tissulaire au niveau de la paroi intestinale, par irritation allergique ou inflammatoire de celle-ci, comme c'est

le cas lors de l'administration d'un purgatif drastique par exemple, ou de gastro-entérite avec oedème de la muqueuse gastrique et diarrhée, l'un et l'autre inhibés par les antihistaminiques de synthèse (Martin Du Pan (36).

Le dosage donne des quantités qui varient selon la méthode d'extraction choisie : chez un sujet sain, les valeurs atteignent

- 1,5 γ /cc. pour l'extraction au tyrode;
- 2,7 γ /cc. pour l'extraction à l'alcool (méthode de Barsoum et Gaddum, J. (37);
- 4,8 γ /cc. pour l'extraction par dialyse.

Ces valeurs sont fournies par Myhrman, G. et Tomenius, J. (38) qui donnent, comme valeur moyenne, 0 - 4 γ /cc.

Elles augmentent dans divers états pathologiques allergiques ou autres :

Urticaire, menstruation, prurigo (Arjona, E. (39);

Asthme au cours des accès;

Insuffisance cardiaque grave : plus de 5 γ /cc. dans le 1/4 des cas;

Colite ulcéreuse avec flore iodophile, dans 1/4 des cas;

Entérite aiguë, dyspepsie de fermentation, diarrhée : 10 - 12 γ /cc. (Myhrman, op. cit.). Martin Du Pan, R., Neyroud, M. et Jansa, M. (40) trouvent des valeurs au-dessous de 5 γ /cc. dans 16 cas sur 20 de diarrhées, valeurs oscillant entre 7 et 20 γ /cc. dans 3 autres cas. Dans un cas enfin, qui ne présentait que 0 γ /cc. lorsqu'il était encore bien portant, les valeurs atteignirent 9 γ /cc. pendant des diarrhées, pour redescendre à 2,5 γ /cc. après la guérison.

Dans ces cas, le Dr Jansa dosa l'histamine sur l'intestin de cobaye dont la sensibilité à l'histamine avait été déterminée au préalable avec des solutions connues d'histamine. L'intestin était soumis à différentes doses d'une suspension des selles à analyser et, lorsqu'on observait une contraction semblable à la solution standard, on vérifiait encore le bon fonctionnement de l'intestin avec une solution d'histamine. Pour prouver que la contraction était bien due à l'histamine et non à l'acétylcholine, on ajoutait de l'atropine inhibant l'acétylcholine possible. L'administration préalable d'un antihistaminique inhibait en outre la contraction de l'intestin en contact avec les selles, éliminant donc toute cause d'erreur.

L'augmentation d'histamine dans les selles normales + histidine et sulfamidés à la dose de 0,25 gr. constatée par Arjona (39) serait due selon l'auteur à une inhibition des bactéries empêchant la formation d'histamine.

L'augmentation est beaucoup plus forte chez les sujets allergiques que chez les sujets bien portants, comme en témoignent les valeurs suivantes :

sujet normal	37 γ	22.000 γ
sujet allergique	5.130 γ	25.500 γ
	24 h. sans sulfamidés	24 h. avec sulfamidés

CONCLUSIONS

D'origine alimentaire directe ou par l'intermédiaire de la fermentation de l'histidine contenue dans les aliments sous l'effet de bactéries présentes dans le tube digestif, l'histamine peut aussi être libérée de ses attaches protidiques tissulaires et de certaines cellules libres, par une diastase : l'histidine-décarboxylase.

Grâce à une balance entre l'apport exogène ou endogène et sa destruction par l'histaminase présente dans le tube digestif et le foie, l'acétylation dans cet organe, l'inactivation par les antagonistes tels qu'adrénaline et l'élimination par les reins, sa concentration dans le sang est maintenue constante (30 - 40 γ /l.).

Toxique (elle entraîne à faible dose la mort), elle exerce par ailleurs une action vaso-dilatatrice sur les capillaires dont elle augmente en outre la perméabilité, contracte les fibres musculaires lisses des bronches, de l'intestin, de l'utérus, exagère les sécrétions stomacales, intestinales et internes, augmente la concentration dans le sang des protéines, des globules rouges, des plaquettes, du sucre.

Elle intervient en pathologie humaine où elle est responsable de toutes les manifestations de l'allergie, aussi bien humorale : choc anaphylactique d'apparition brusque et d'allure paroxystique, (le conflit allergène-anticorps libérant de sa combinaison protidique cellulaire l'histamine qui entraîne un effondrement tensionnel et un bronchospasme avec hémococoncentration) que tissulaire : toutes les manifestations locales de l'allergie, provoquant en chaque organe récepteur, par son action sur la perméabilité capillaire, un œdème tégumentaire (urticaire, prurigo) ou des muqueuses (coryza, asthme, brûlures gastriques, diarrhées).

Aux divers moyens de désensibilisation chimique spécifique ou non spécifique, à la thérapeutique par les antagonistes (adrénaline, éphédrine, atropine), sont venus s'ajouter depuis une dizaine d'années les antihistaminiques découverts et fabriqués synthétiquement par les chimistes de France, des Etats-Unis et de Suisse.

Ces derniers protègent l'organisme sensibilisé contre les manifestations toxiques dues à l'histamine citées ci-dessus (neutralisant pour certains jusqu'à 1500 doses mortelles d'histamine) et parallèlement contre toutes les manifestations générales de l'

allergie humorale (choc anaphylactique) et locales de l'allergie tissulaire.

Ils agiraient non en s'opposant à la libération tissulaire de l'histamine en excès, ni en exerçant une action antagoniste, mais entrent en compétition avec l'histamine en bloquant les cellules des organes effecteurs sur lesquelles celle-ci ne peut plus se fixer, la place étant déjà occupée par un corps chimiquement voisin. C'est aussi pourquoi ils n'agissent que préventivement, transitoirement et nécessitent d'être administrés de façon répétée et par doses fractionnées.

La connaissance de la nature allergique de certaines manifestations de la pathologie digestive qu'accompagnent fréquemment d'autres symptômes de même nature tels qu'urticaire, eczéma, migraine, etc. et qui sont régulièrement déclenchés par l'ingestion de certains aliments allergènes, devait engager les médecins à essayer l'emploi des antihistaminiques de synthèse qui triomphèrent d'autres manifestations locales au niveau de la peau ou des muqueuses, dans le traitement de ces syndromes digestifs : dyspepsies gastro-intestinales manifestées par des brûlures et des diarrhées de fermentation (Loeper, 1939; P. Bernay, A. Houver, 1950), gastrites accompagnées de brûlures et d'oedème de la muqueuse stomacale signalées par Rachet, en 1943; Ch. Debray, en 1945-47; P. Chevalier et F. Moutier, Cattan et Frumusan, en 1949; Jean Duhamel, enfin en 1952, qui mit en évidence, dans la quasi-totalité des cas, l'oedème de la muqueuse gastrique par endoscopie et obtint un succès général par les antihistaminiques de synthèse.

La similitude de certains symptômes tels que douleurs, brûlures, vomissements, diarrhée, dans toutes les maladies du tube digestif, quelle qu'en soit l'origine, devait bientôt amener Zahra Neumann à supposer que l'histamine en était peut-être responsable, même si l'allergie n'était pas à l'origine du syndrome et entre autres dans les gastro-entérites infectieuses où les bactéries produiraient alors les ferments qui libèrent l'histamine de sa combinaison protidique.

L'expérience clinique de l'amélioration, voire de la guérison obtenue par les antihistaminiques, parfois associés aux sulfamides, lui donna raison.

Par ailleurs, le rôle de l'histamine sur les poussées ulcéreuses se trouve confirmé par la provocation expérimentale d'ulcères par l'injection d'histamine et par l'hyperhistaminémie qui s'observe lors des poussées ulcéreuses.

Au niveau de l'intestin, il y a longtemps que les pédiatres (Glanzman, Meyerhofer, Vogt, entre autres) rattachaient à la diathèse exsudative ou allergique les diarrhées glaireuses avec flatulence. Mais, c'est surtout sur les diarrhées d'entéro-colites aiguës, subaiguës ou chroniques afébriles que la thérapeutique antihistaminique agit avec un succès souvent spectaculaire, dès la

première prise du médicament ou le premier jour en tout cas, ainsi que l'ont prouvé les essais effectués dans 50 cas de diarrhées chez des nourrissons et des enfants, par Martin Du Pan et Neyroud, à Genève, en 1952.

En principe passagère, immédiate, en raison du phénomène de compétition, l'action favorable des antihistaminiques peut en fait se prolonger parfois assez longtemps (plusieurs semaines ou mois) après l'interruption du traitement. Il est alors prudent de consolider périodiquement les résultats par une reprise momentanée de la thérapeutique. Les résultats peuvent être totaux sur l'allergie humorale, sur l'allergie tissulaire, l'action est le plus souvent partielle, se traduisant par l'amélioration des douleurs, de la diarrhée et des coliques. Mais ces cas, souvent chroniques, se compliquent facilement de colibacillose urinaire nécessitant pour sa part les sulfamidés (Delacroix).

Très bien supportés même par les nourrissons, les antihistaminiques peuvent être administrés pendant plusieurs mois sans inconvénient. Chez les nourrissons, on les fait accepter en retirant la bouteille un instant pendant lequel on jette une tablette qui sera avalée avec le liquide qu'on présente aussitôt après; chez les enfants, on enrobera avec avantage la tablette dans une purée ou de la confiture (Martin Du Pan). Les doses seront de 5 mgr. pour les nourrissons, de 10 - 15 mgr. pour les enfants plus âgés.

L'expérimentation vient confirmer l'action intestinale des antihistaminiques par l'inhibition qu'ils exercent sur la sécrétion intestinale déclenchée par l'histamine (Koskowski et Mahfouz, d'Alexandrie, 1952), l'inhibition de la contraction de l'iléon de cobaye sensibilisé mis en contact avec un antigène (Schultz-Dale) et de la diarrhée due aux purgatifs drastiques, comme le prouvent les expériences de Erspamer et Paolini (1948), Jansa (1952), Jeanneret (1952) et nous-mêmes (travail actuel).

Enfin, le dosage de l'histamine dans les selles révéla une notable, sinon une constante augmentation lors de manifestations allergiques de quelque localisation qu'elles soient (asthme, urticaire), ainsi que de dyspepsies de fermentation (dans ces cas, plus rarement).

L'expérimentation et le laboratoire viennent donc confirmer l'hypothèse féconde de l'intervention de l'histamine dans la production des brûlures gastriques et de la diarrhée lors de gastro-entérites de natures diverses, non seulement allergiques, qu'étaient déjà venue appuyer les brillantes victoires remportées par l'emploi des antihistaminiques dans ces cas. Ces symptômes peuvent vraisemblablement être attribués à l'action que l'histamine exerce sur la vaso-dilatation capillaire et l'augmentation de la perméabilité de leur paroi, invoquée entre autres par Halpern et Zahra Neumann, actions qui sont à l'origine de la congestion, de l'œdème et de l'exsudation interstitielle et partielle.

ment de l'augmentation de la sécrétion des muqueuses gastriques et intestinales.

Certains auteurs envisagent en outre une action par inhibition par les antihistaminiques du spasme des muscles lisses et l'hypermotilité du tractus gastro-intestinal à l'origine du ténésme, des crampes et des coliques (Friedlaender, A.S. et Friedlaender, S., (41). Feldberg et Schilf (42) avaient insisté en 1930 sur l'augmentation du péristaltisme, les vomissements et la défécation, les spasmes du pylore et du gros intestin provoqués par l'histamine au niveau du tube digestif.

BIBLIOGRAPHIE

- 1.- PIERRE VIAUD : Les antihistaminiques de synthèse, Progressus Medicinæ, Tome IV, Novembre 1949.
- 2.- JACQUES DECOURT et JEAN-LOUIS PARROT : Les bases physiologiques et physio-pathologiques de la médication antihistaminique, Extrait du Rapport au XXVIème Congrès de Médecine, (Paris, 16 - 18 octobre 1947).
- 3.- B.N. HALPERN : Sur le mécanisme d'action des antihistaminiques de synthèse, La Presse Médicale, No 65, 1949, p. 949.
- 4.- GEORGES BICKEL : La médication antihistaminique en médecine interne, Extrait du Rapport au XXVIème Congrès de Médecine, (Paris, 16 - 18 octobre 1947).
- 5.- MARCEL PERRAULT et J. VIGNALOU : La place des antihistaminiques de synthèse en thérapeutique, Revue de Pathologie comparée et d'Hygiène générale, 48, No 601, 1948, p. 544.
- 6.- KHAYYAL M., KOSKOWSKI N. et METAWI M. : sous presse (cité par Koskowski et Mahfouz in (8)).
- 7.- B.N. HALPERN : Recherches sur une nouvelle série chimique de corps doués de propriétés antihistaminiques et antianaphylactiques : les dérivés de la Thiodiphénylamine, Archives Internationales de Pharmacodynamie, 1947, LXXIV, No 3 - 4, p. 314.
- 8.- W. KOSKOWSKI et M. MAHFOUZ, Alexandrie : Gastroenterology (AM) 21, 2, 280 - 285, June 1952 : The Action of anthisan (Neoantergan) on the intestinal secretion produced by histamine and carbaminolicholine.
- 9.- BUCHER : Mode of action of antihistaminic agents, Helv. Physiol. Acta 7, 315, 1949.

- 10.- RAYMOND DELACROIX : Maladies de l'appareil digestif par allergie, Vie Méd. 32, 45 - 58, septembre 1951.
- 11.- PIERRE BERNAY et ANDRE HOUVER : Journal de Médecine de Lyon, 20 juillet 1950.
- 12.- J. RACHET : A Propos d'une gastrite allergique, Arch. Mal. app. dig., 32, nos 7 - 8, p. 204 - 209, 1943.
- 13.- CH. DEBRAY et F. PERGOLA : Sur quelques actions secondaires du 3.277 R.P. : Zona ophtalmique, prurits anaux, gastrites, Soc. fr. allergie, 15 février 1948, publ. dans Allergie 18; (cité par J. DUHAMEL, in (20)).
- 14.- CHEVALIER et FRANCOIS MOUTIER : cités in J. DUHAMEL (20).
- 15.- HALPERN : cité par J. DUHAMEL, in (20)
- 16.- R. CATTAN et P. FRUMUSAN : Un nouvel agent thérapeutique dans les gastrites chroniques : les antihistaminiques de synthèse, Le Médecin français, No 10, p. 137 - 138, 25 mai 1949.
- 17.- GIRARD, PELLERAT, FRAISSE et DENIS : Lyon méd., 11 juin 1950.
- 18.- voir 4.
- 19.- cité in précédent.
- 20.- JEAN DUHAMEL : Gastrites et antihistaminiques de synthèse, Masson, 1952.
- 21.- BENACERRAF et E.E. FISCHER : Effect of 3.277 R.P. on the Arthus Reaction in Rabbits, Proc. of the Soc. for exp. biol. and med., 71, p. 349 - 351, 1949.
- 22.- MASSON : cité par J. DUHAMEL, in (20).
- 23.- E.A. KABAT et BENACERRAF : A quantitative study of Arthus phenomenon induced passively in the guinea pig, J. Immunol., vol. 64, No 1, janvier 1950.
- 24.- FEDERICO ARGUELLES TERAN : Antihistaminicos de sintesis en diarreas infantiles, Hispalis Med., 2, 102, p. 619 - 622, Décembre 1952.
- 25.- ZAHRA NEUMANN : Observations on the Treatment of infantile

Gastro-enteritis, Brit. Med. J., 2, 132,
1949.

- 26.- E. MORO : J. Kinderheilkunde, 84, 1, (cité par le précédent).
- 27.- BLACKLOCK J.W.S., GUTHERIE K.Y. et MC.PHERSON : J. Path. Bact., 44, 321, 1937.
- 28.- MARTIN DU PAN R., MARC NEYROUD : A propos du traitement de la gastro-entérite infantile par les antihistaminiques de synthèse, Rev. Méd. Suisse Romande, 72, 314, 1952.
- 29.- voir 24.
- 30.- A. SOKOLOWSKA-DEKOWA et I. MALAKOWSKA et coll.: A. BLAIN, S. DINES, M. GORECKA, A. PYTEL, H. SZYMANOWSKA (Varsovie) : The influence of joint method antisthine and aureomycine treatment on the course of infective diarrheas and on the formation of bacterial flora of intestines in infants, Paediatrica Polska, 28, 11, p. 1083 - 1099, 1953.
- 31.- voir 8.
- 32.- V. ERSPARMER et A. PAOLINI : Sul possibile condizionamento istaminico dell'azione purgativa di alcuni drastici, Arch. int. Pharmacodyn., 77, 415, 1948.
- 33.- M. JANSÁ : inédit.
- 34.- JEANNERET : inédit (Genève).
- 35.- E. MELLANBY et TWORT : Quaterly J. of Med., 1915 - 1917, 9/10, 165.
- 36.- MARTIN DU PAN, R., M. NEYROUD et M. JANSÁ : A propos de l'élimination d'histamine dans les selles, Annales Paédiatrici, vol. 180, No 4/5, (Avril - Mai 1953).
- 37.- BARSOUM et GADDUM, J. : J. Physiol. (Brit.) 85, 1935.
- 38.- MYHRMAN, G. et TOMENIUS, J. : Ueber das Vorkommen von Histamin in menschlichen Faeces, Arch. exp. Path. und Pharmak., 193, 14, 1939.
- MYHRMAN, G. : Continued investigations on Histamin in Faeces, Acta Med. Scand., 115, 300, 1943.
- 39.- ARJONA, E., J. PERIANES, L., LORENTE, M., AGUIRRE, C.,

JIMENES DIAS : Estudios sobre la histamina de las heces,
Rev. Clin. Esp., 35, 296, 1949.

ARJONA, E., etc. : Rev. Clin. Esp., 35, 296, 1949.

40.- voir 36.

41.- FRIEDLAENDER, A.S. et FRIEDLAENDER, S. : North End Clin.
Quater 7, 14, 1946.

42.- FELDBERG et SCHILF : Histamine. Seine pharmacologische Be-
deutung für die humoral Physiologie, Berlin,
Springer, 1930.
